



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

**Instituto Nacional de Perinatología  
“Isidro Espinosa de los Reyes”  
Medicina Materno Fetal**

**Valores de referencia de la longitud del  
hueso nasal en fetos con longitud cráneo  
cauda entre 45 y 84 milímetros en el  
Instituto Nacional de Perinatología  
“Isidro Espinosa de Los Reyes”**

**T e s i s**

**Que para obtener el título de  
Especialista en Medicina Materno Fetal**

**PRESENTA:**

**DR. ARTURO HERRERA FLORES**

**PROFESOR TITULAR: DR. MARIO E. GUZMÁN HUERTA**

**DIRECTOR DE TESIS: DRA. LISBETH CAMARGO MARIN  
DR. MARIO E. GUZMÁN HUERTA**



MÉXICO, D.F.

2010



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **AUTORIZACIÓN DE TESIS**

**VALORES DE REFERENCIA DE LA LONGITUD DEL HUESO NASAL EN FETOS CON  
LONGITUD CRANEO CAUDA ENTRE 45 Y 84 MILIMETROS EN EL INSTITUTO  
NACIONAL DE PERINATOLOGÍA "ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES"**

**Med. Cir. Salvador Gaviño Ambriz  
Director de Enseñanza  
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"**

---

**Dr. Mario Estanislao Guzmán Huerta  
Profesor titular del curso de especialización en Medicina Materno Fetal  
Director de tesis  
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"**

---

**Dra. Lisbeth Camargo Marin  
Director de tesis  
Médico adscrito del curso de especialización en Medicina Materno Fetal  
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"**

---

## **DEDICATORIA**

A Dios, por darme salud y la oportunidad de continuar estudiando

A mi esposa Judith por el amor y apoyo que me ha brindado en esta etapa profesional, también a lo largo de todo el tiempo compartido

A mis padres Arturo y Lupita, por su apoyo incondicional ya que sin su ayuda no habría podido cumplir mi sueño

A mis abuelitos Domingo y Rebeca que aunque ya no estén conmigo físicamente yo se que están en espíritu y han sido la piedra angular en mi formación como persona y profesionista

A todos los amigos que han estado siempre ahí, para brindarme la mano en esos momentos más difíciles y poder compartir con ellos también las alegrías

## **AGRADECIMIENTOS**

A mis maestros, que gracias a ellos he podido aprender la profesión más maravillosa y me siento muy orgulloso de todo este tiempo compartido con ellos.

A mis compañeros de especialidad que han compartido conmigo momentos difíciles y agradables, llevándome no solo su compañía sino una gran amistad.

Al Instituto Nacional de Perinatología, por haberme brindado la oportunidad de continuar con mi formación.

A mis amigos de Guadalajara, yo se que, siempre podre contar con ellos.

A mis tíos que siempre han creído en mí.

## INDICE

I.	CAPITULO 1	
	Introducción	1
	Resumen	3
	Abstract	4
II.	CAPITULO 2	
	Planteamiento del problema	5
III.	CAPITULO 3	
	Antecedentes	6
IV.	CAPITULO 4	
	Objetivos	12
	Objetivo general	12
	Objetivos específicos	12
	Justificación	12
V.	CAPITULO 5	
	Diseño metodológico	14
	Diseño del estudio	14
	Criterios de selección	14
	Criterios de inclusión	14
	Criterios de eliminación	14
	Tipo de muestreo	14
	Tamaño de la muestra	14
	Población de estudio	15
	Universo de estudio	15
	Población accesible	15
	Descripción y operacionalización de las variables	15
	Descripción general del estudio	16
	Análisis estadístico	16
	Aspectos éticos	17
VI.	CAPITULO 6	
	Resultados	18
	Discusión	26

VII.	CAPITULO 7	
	Conclusiones	28
VIII.	CAPITULO 8	
	Anexo 1	29
	Anexo 2	30
	Anexo 3	31
	Anexo 4	32
IX.	CAPITULO 9	
	Bibliografía	33

# CAPITULO 1

## INTRODUCCION

El ultrasonido prenatal ha evolucionado de ser un método para identificar componentes básicos del ambiente intrauterino a aquel que puede ser utilizado como una herramienta de tamizaje sofisticada de aneuploidía fetal. Médicos capacitados pueden utilizar hallazgos específicos en el ultrasonido para evaluar cuáles pacientes pudieran presentar un mayor riesgo de defectos aislados, síndromes genéticos o aneuploidías cromosómicas. (1)

Las anomalías cromosómicas son causas mayores de mortalidad perinatal y de discapacidad en la niñez. Por lo tanto, la detección de alteraciones cromosómicas constituye la indicación más frecuente de diagnóstico prenatal invasivo. (2) El Síndrome de Down (SD) es la causa cromosómica más común de retraso mental, se asocia con un gran número de defectos de severidad variable y retraso en el desarrollo psicomotor.

Sin embargo, el diagnóstico invasivo, ya sea mediante amniocentesis o biopsia de vellosidades coriales, está asociado con un riesgo de aborto del 1% y por lo tanto estas pruebas únicamente se realizan en embarazos considerados de alto riesgo para defectos cromosómicos.

Los métodos de tamizaje para identificar el grupo de alto riesgo son: la edad materna, los hallazgos ultrasonográficos a las 11-14 semanas y/o en el segundo trimestre y pruebas séricas bioquímicas a las 11-14 semanas y/o en el segundo trimestre (2). El diagnóstico invasivo, ya sea mediante amniocentesis o biopsia de vellosidades coriales se realiza únicamente en estos embarazos de alto riesgo para defectos cromosómicos, ya que está asociado con un riesgo de pérdida del 1%.

En la evaluación ultrasonográfica del primer trimestre se incluye la medición del hueso nasal, el cual ha demostrado ser una herramienta útil en la evaluación ecográfica, en especial para la detección temprana de aneuploidías fetales. Su valoración puede incrementar la tasa de detección de la ecografía de cromosomopatías, en particular la trisomía 21, ya que se ha encontrado que 60 a 70% de los fetos con esta alteración el hueso nasal no es visible entre las semanas 11 y 13+6. En forma combinada con marcadores bioquímicos incrementa la tasa de detección hasta cerca del 97% con una tasa de falsos positivos del 2% (14).

Se ha reportado una estrecha relación de la medición ultrasonográfica del hueso nasal con la TN, LCR y la etnicidad, por lo tanto, la OMS recomienda que cada población cuente con sus propios valores de referencia a partir de los cuales se obtengan las gráficas y tablas de valores (20). No existen hasta el momento valores de referencia de la longitud del hueso nasal en la población mexicana.

Cada mujer tiene un riesgo de que su feto/bebé tenga un defecto cromosómico. De manera que para calcular el riesgo individual es necesario tomar en cuenta el riesgo de los antecedentes (riesgo *a priori*) los cuales dependen de la edad materna y la edad gestacional y multiplicar por una serie de factores, los cuales depende de los resultados de los hallazgos ultrasonográficos y de pruebas bioquímicas llevadas cabo durante el curso del embarazo. Cada vez que se realiza una prueba, el riesgo *a priori* se multiplica por el *cociente de probabilidad* de esa prueba para calcular un nuevo riesgo, que se convierte en el riesgo *a priori* de la siguiente prueba. Este proceso es llamado tamizaje secuencial. Este proceso de cribado secuencial requiere que las diferentes pruebas sean independientes entre sí. Si las pruebas no son independientes entre sí, se pueden utilizar otras técnicas más sofisticadas, que implican análisis multivariante, para calcular el cociente de probabilidad combinado. (32)

## RESUMEN

**Objetivo** Elaborar valores de referencia de la longitud del hueso nasal (LHN) en fetos con longitud cráneo rabadilla (LCR) de 45 a 84 mm en población mexicana

**Métodos** En el Periodo de Octubre 2006 a Mayo 2008, se midió la longitud del hueso nasal (LHN) en embarazadas, con fetos sanos en población mexicana. Se utilizo un análisis de regresión lineal entre la LHN y el LCR, se calcularon valores de referencia para los percentiles 5, 10, 25,50, 75, 90, 95. Los valores de referencia fueron comparados con otras series publicadas.

**Resultados** Un total de 1015 pacientes fueron incluidas en el estudio. LHN se incrementa linealmente con el incremento de la LCR y se describe con la siguiente ecuación  $LHN (mm) = 0.915 + (LCR * 0.020)$ , con una edad promedio de 30.3 años (13-45), con una translucencia nugal promedio 1.73mm, en 100% de población mestiza.

**Conclusiones** Se construyeron los valores de referencia para la LHN en población lo menos seleccionada, en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, apegados a la técnica descrita en la literatura. Los resultados obtenidos en nuestra población presentaron una distribución normal.

## **ABSTRACT**

**Objective** The aim of this study was to provide reference values for nasal bone length (NBL) in fetuses with a crown-rump length (CRL) 45 to 84 mm in the Mexican population.

**Methods** In the period October 2006 to May 2008, fetal NBLs were measured in pregnancy woman with healthy fetuses in the Mexican population. We used a linear regression analysis between NBL and CRL, were calculated reference values for the percentiles 5, 10, 25.50, 75, 90, 95. The reference values were compared with other published series.

**Results** A total of 1015 patients were included in the study. NBL increases linear with the advance in CRL and was described by the following equation  $LHN \text{ (mm)} = 0.915 + (0.020 * CRL)$ , with an average age of 30.3 years (13-45), with an average in translucency nuchal 1.73mm in 100% mixed race population.

**Conclusions** were constructed benchmarks for NBL least in selected populations, in the Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, attached to the technique described in the literature. The results obtained in our population showed a normal distribution.

## **CAPITULO 2**

### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La realización del tamizaje en el primer trimestre incluye la medición del hueso nasal, el cual ha demostrado ser una herramienta útil como marcador ultrasonográfico para la detección temprana de aneuploidías fetales.

Se ha reportado una estrecha relación de la medición ultrasonográfica del hueso nasal con la TN, LCR y la etnicidad, por lo tanto, la OMS recomienda que cada población cuente con sus propios valores de referencia a partir de los cuales se obtengan las gráficas y tablas de valores (20).

Actualmente no se cuentan con valores de referencia de la medición de hueso nasal en nuestra población, por lo que es necesaria la realización de las curvas.

## CAPITULO 3

### ANTECEDENTES

El ultrasonido prenatal ha evolucionado de ser un método para identificar componentes básicos del ambiente intrauterino a aquel que puede ser utilizado como una herramienta de tamizaje sofisticada de aneuploidía fetal. Médicos capacitados pueden utilizar hallazgos específicos en el ultrasonido para evaluar cuáles pacientes pudieran presentar un mayor riesgo de defectos aislados, síndromes genéticos o aneuploidías cromosómicas. (1)

Las anomalías cromosómicas son causas mayores de mortalidad perinatal y de discapacidad en la niñez. Por lo tanto, la detección de alteraciones cromosómicas constituye la indicación más frecuente de diagnóstico prenatal invasivo. (2) El Síndrome de Down (SD) es la causa cromosómica más común de retraso mental, se asocia con un gran número de defectos de severidad variable y retraso en el desarrollo psicomotor.

El Síndrome de Down (SD) es la causa cromosómica más común de retraso mental, se asocia con un gran número de defectos de severidad variable y retraso en el desarrollo psicomotor; la prevalencia de SD ha incrementado conforme la distribución de edad de las mujeres embarazadas se mueve hacia edades más avanzadas. (3) Se han reportado que la prevalencias del SD varía desde 1:40 hasta 1:900 nacimientos, como promedio 1:500. El riesgo de una mujer embarazada de portar un feto con SD depende de varios factores, incrementándose a medida que aumenta la edad materna. El 95% de los casos de SD se deben a no disyunción, cerca del 4% se deben a tras locación cromosómica y el 1% a mosaicismo. (4)

A partir de la introducción de la evaluación sérica prenatal como tamizaje para síndrome Down hace más de dos décadas (Cuckle, 1984), diversos abordajes como tamizajes han sido utilizados en la práctica clínica de rutina. El método original de tamizaje para las mujeres de edad avanzada involucraba el realizar las pruebas invasivas al 5% de la población e identificando menos del 30% de los fetos con síndrome Down. Subsecuentemente, nuevas pruebas de ultrasonido y de bioquímica sérica materna se han introducido para mejorar las tasas de detección (proporción de embarazos afectados con resultados positivos) y reducir el número de procedimientos invasivos innecesarios. (5)

Langdon Down en 1866 describió algunas de las características de niños con el síndrome que ahora lleva su nombre, pero no fue hasta 1959 cuando el genetista francés Jérôme Jean Louis Marie Lejeune descubrió la prueba diagnóstica que pudo demostrar la aberración cromosómica subyacente. Desde entonces, por casi 100 años, el diagnóstico de síndrome Down pudo ser sospechada por una constelación de hallazgos físicos no diagnósticos pero sin poder ser confirmada. Incluso hoy en día, un pediatra no puede dar con certeza el diagnóstico de síndrome Down basados solamente en el fenotipo. Debido a que algunas de los hallazgos característicos de síndrome Down están también presentes en fetos sin afectación cromosómica, una sospecha de síndrome Down solamente es confirmada por cariotipo en cerca de 2/3 de los casos. Esta situación es análoga al tamizaje prenatal en el cual ciertas características de los fetos pudieran sugerir un embarazo afectado, pero ninguno es diagnóstico (6)

Algún grado de dismorfismo es un hallazgo inevitable en la vasta mayoría de los pacientes con aneuploidía. Las anomalías faciales son especialmente comunes. (7) El perfil del adulto con síndrome Down es recto e incluso algunas veces cóncavo, debido por una frente y mandíbula prominentes combinadas con subdesarrollo del área nasal. El área nasal subdesarrollada es debida tanto un acortamiento significativo y/o hueso nasal ausente (8) Sin embargo, aun con ultrasonografía de alta resolución, la identificación de variantes menores es difícil debido a la naturaleza subjetiva del examen. Una de las características que por sí misma tiende a ser más objetiva en su evaluación es el hueso nasal. (7)

Estudios antropométricos en pacientes con síndrome de Down han informado que la profundidad de la raíz nasal es anormalmente pequeña en el 50% de los casos (9) La doctora Cicero en 2001 describe por primera vez la visualización del hueso nasal (10) En el año 2002 los doctores Sonek y Nicolaidis propusieron la evaluación del hueso nasal, describiéndolo en 3 fetos con trisomía 21 mediante un hallazgo anormal en la apariencia ultrasonográfica del par de huesos nasales. (7) Las mediciones estándar para un desarrollo prenatal normal tiene correlación con la edad gestacional, este concepto fue establecido por radiografías y exámenes histológicos de fetos postmortem. El crecimiento lineal del hueso nasal se correlaciona con el incremento en la longitud cráneo-cauda y ha sido confirmado ultrasonográficamente. Al final del primer trimestre la longitud normal del hueso nasal es ~3mm. (11)

## **Desarrollo del hueso nasal**

El hueso nasal inicia su desarrollo en la sexta semana de gestación como una colección de células de la cresta neural. Ambos huesos nasales se osifican a través de un proceso de osificación intramembranosa. La primera etapa del desarrollo en el cual el hueso nasal puede ser demostrado histológicamente es cuando el feto tiene una longitud cráneo-cauda (LCR) de 42mm (10.9).

El hueso nasal se desarrolla como 2 estructuras separadas con un espacio entre ambos. El espacio se estrecha progresivamente conforme el embarazo progresa. (12)

La falla en identificar el hueso nasal pudiera ser en algunos casos el resultado de crecimiento prenatal retardado como es el caso del síndrome Down. La ausencia del hueso nasal pudiera representar un error en el desarrollo. (8) Muchas de las proteínas que componen la matriz extracelular se codifican en los cromosomas 21, 18 ó 13. Estudios inmunohistoquímicos que han examinado la piel de fetos cromosómicamente anormales han demostrado alteraciones específicas de la matriz extracelular que pueden ser atribuidas a anomalías genéticas. (13) La alteración en la composición de la matriz extracelular podría ser el mecanismo responsable del mal desarrollo esquelético en estos fetos además del hueso nasal, como lo son braquicefalia, hipoplasia de la falange media del quinto dedo y las malformaciones del hueso palatino. (8)

## **Técnica de medición**

La gestación debe ser de 11–13+6 semanas y la longitud cráneo-rabadilla (LCR) debe ser de 45–84 mm.

La imagen debe aumentarse de tal modo que sólo se incluyan en la pantalla la cabeza y la parte superior del tórax.

Se debe obtener un plano sagital medio del perfil fetal

El ángulo entre el transductor del ultrasonido y una línea imaginaria que pasa a través del perfil fetal debe de ser aproximadamente 45°

En la imagen de la nariz deben aparecer tres líneas distintas. La línea superior representa la piel y la inferior, que es más gruesa y más ecogénica que la piel, representa el hueso nasal. Una tercera línea, casi en continuidad con la piel pero en un nivel más alto, representa la punta de la nariz. (14)

En manos de ultrasonografistas capacitados se ha podido obtener buenas revisiones para un examen adecuado del hueso nasal en aproximadamente el 99% de los casos, corroborado por el estudio de la Dra Cicero y cols. En su estudio de 3,788 pacientes en el 2003 (15) y la combinación de estudios de valoración del hueso nasal alcanza un 97% de éxitos (16). En un estudio realizado por la Dra. Cicero y cols en 2003 acerca de la curva de aprendizaje para la evaluación del hueso nasal, reportando que para un sonografista que tiene experiencia en la medición de la traslucencia nucal (TN) se vuelve competente la valoración del hueso nasal en un promedio de 80 estudios con un rango de 40-120 estudios (14)

### **Aplicación clínica**

El síndrome Down es la anomalía cromosómica más común entre los nacimientos vivos y la forma más frecuente de retardo mental causada por una aberración cromosómica demostrable. Los protocolos prenatales de tamizaje de síndrome Down han sido implementados por varias razones:

La alta prevalencia relativa de esta alteración (1 en 700 nacimientos)

La morbilidad y mortalidad en individuos afectados, el costo económico y psicológico de sus familias.

La disponibilidad de pruebas diagnósticas para la detección de anomalías cromosómicas.

Hay un deseo entre las mujeres embarazadas y los facultativos para que el tamizaje sea realizado en el embarazo temprano. (17)

Las ventajas de la ecografía de las 11–13+6 semanas incluyen la confirmación de la viabilidad fetal, el cálculo preciso de la edad gestacional, el diagnóstico precoz de anomalías mayores en el feto, y la detección de embarazos múltiples

De las 11 a las 14 semanas de gestación el hueso nasal no es visible en el examen ultrasonográfico en aproximadamente el 70% de los fetos con trisomía 21 y en < del 1% de los fetos cromosómicamente normales. Además, en la trisomía 21 no hay diferencia significativa en la fracción libre de la subunidad  $\beta$  de gonadotropina coriónica humana y la proteína plasmática asociada al embarazo entre estos y aquellos sin el hueso nasal visible. Por lo tanto, este hallazgo ultrasonográfico y los marcadores bioquímicos pueden ser combinados para proveer un método más efectivo de tamizaje temprano para trisomía 21, con una detección estimada cerca del 97% para una tasa de falsos positivos del 2%. (14).

Las razones de verosimilitud descritas para un hueso nasal ausente son 146 y para la presencia del hueso nasal de 0.27 (18)

La incidencia de la ausencia del hueso nasal está relacionada con la TN, LCR y el grupo étnico de origen así como aneuploidías, siendo más común con el incremento de la TN, menores medidas de LCR y fetos de padres afrocaribeños. Por lo tanto no es posible el dar un simple número por el cual la presencia del hueso nasal reducirá el riesgo de trisomía 21 y la ausencia incrementará el riesgo. Es necesario realizar estos ajustes en el riesgo de trisomía 21. (2)

La presencia del hueso nasal es tranquilizante y deberá ser particularmente útil para pacientes con riesgo entre 1 en 150 y 1 en 300, quienes son clasificados tradicionalmente como tamizaje positivo, pero con la presencia confirmada del hueso nasal, pudiera dar suficiente tranquilidad.

En caso de tener una paciente con riesgo por abajo del punto de corte por la evaluación de la TN con o sin bioquímica sérica, pero con ausencia de hueso nasal, la Fetal Medical Foundation FMF recomienda evaluarlo 1 semana más tarde, y proponer procedimiento invasivo únicamente si persiste la ausencia de hueso nasal (19)

#### **Variación de la longitud del hueso nasal fetal**

La incidencia de hueso nasal ausente es mayor en fetos con un origen Afrocaribeño que en caucásicos, que disminuye su ausencia con el incremento de la longitud cráneo-rabadilla y se incrementa con el aumento de la traslucencia nual. En el cálculo de un riesgo individual paciente-específico para defectos cromosómicos es necesario tomar en cuenta estas variables demográficas y ultrasonográficas. (15).

Con el fin de evaluar esta diferencia de la etnicidad en la longitud del hueso nasal, Collado y cols. compararon la longitud del hueso nasal en diferentes grupos étnicos de las 11 a las 14 semanas. El estudio se realizó en 201 pacientes, en cuatro grupos étnicos (blancos no hispanos, negros, hispanos y asiáticos, encontrando una diferencia significativa entre los grupos étnicos en la relación longitud hueso nasal-LCR, concluyendo que antes de la introducción del hueso nasal como prueba de tamizaje en el primer trimestre, se debe realizar un ajuste de la etnicidad. (19)

Según las recomendaciones de la OMS cada población debe contar con sus propios valores de referencia y con los datos a partir de los cuales se obtengan las

gráficas y tablas de estos valores que deben estar a disposición de quien desee utilizarlos (20)

Sonek y cols en 2003 evaluaron la longitud del hueso nasal en 3537 con el objetivo de establecer valores de referencia para la longitud del hueso nasal a través del embarazo y comparar las medidas en subpoblaciones de raza diferente (afroamericanos vs caucásicos) reportando las percentilas 2.5 a 97.5, encontrando una incidencia incrementada de hipoplasia nasal en la población afrocaribeña en comparación de la caucásica (8.8% vs 5%) (21)

Orlandi y cols. Realizaron un estudio multicéntrico en 1027 embarazos entre las 11 y 14 semanas de gestación, donde reportaron que la evaluación de la longitud del hueso nasal se realizo en 94.3%, demostrando que es posible su medición. También demostró que en el 66.7% de los fetos con trisomía 21 y en el 1% de los embarazos sin alteración cromosómica, el hueso nasal no fue visible y que la adición de mediciones del hueso nasal pudiera proveer beneficios adicionales más allá de la presencia o ausencia (22)

El Dr. Chen y cols. En 2006 evaluaron el hueso nasal en la población China, su estudio incluyó 2169 embarazos normales, encontrando como resultados que la longitud del hueso nasal muestra un incremento significativo con la edad gestacional, mostrando una relación lineal entre la longitud del hueso nasal y la edad gestacional, concluyendo que la medición del hueso nasal en el primer trimestre es factible y pudieron elaborar valores de referencia. (23) El Dr Min Hoan Moon y cols, realizó un estudio para proveer de valores de referencia a la población coreana y comparar estos valores con poblaciones caucásicas y poblaciones afroamericanas, reportando que los valores promedio para cada edad gestacional del hueso nasal, fueron significativamente menores que aquellos de población caucásica y población afroamericana. (24) El Dr Cossi y col, elaboró valores de referencia del la longitud del hueso nasal de las 11 a las 14 semanas de gestación en población Brasileña, encontrando un crecimiento lineal del hueso nasal y determinó las percentiles 5 y 95 para su población. (25). Larrea y cols en el 2002 determinó los valores de referencia del hueso nasa en población Chilena, en 400 fetos de las 11 a las 40 semanas. (26)

## CAPITULO 4

### OBJETIVOS

#### Objetivo General:

Elaborar valores de referencia de la longitud del hueso nasal en fetos con LCR de 45 a 84 mm en población mexicana

#### Objetivos Específicos:

- Determinar la longitud del hueso nasal en fetos con LCR de 45 a 84 mm en población mexicana
- Elaborar una tabla percentilar de la longitud del hueso nasal en fetos con LCR de 45 a 84 mm
- Elaborar valores de referencia para la longitud del hueso nasal en fetos con LCR de 45 a 84 mm

Debido a que es un estudio descriptivo no requiere la elaboración de una pregunta de investigación e hipótesis.

### JUSTIFICACIÓN

El tamizaje del primer trimestre es importante para la detección de malformaciones mayores y aneuploidías, estas últimas son las alteraciones genéticas más comúnmente detectadas, y de ellas la más frecuente entre los nacimientos vivos es la trisomía 21, con una tasa en el Instituto de 1 por cada 453 recién nacidos vivos.

El hueso nasal se considera un marcador útil ya que en aproximadamente el 70% de los fetos con trisomía 21 no es visible, junto con otros marcadores ultrasonográficos y con los marcadores bioquímicos incrementa la tasa de detección hasta cerca del 97% con una tasa de falsos positivos del 2% (14). Se describen razones de verosimilitud para hueso nasal ausente de 147 y para hueso nasal presente de 0.27 (18).

No contamos con valores de referencia de la longitud del hueso nasal en la población mexicana, y de acuerdo a la OMS, cada población debe contar con sus propios valores de referencia debido a la variación por etnicidad.

El Instituto Nacional de Perinatología es una institución de tercer nivel de atención médica y centro de referencia de distintos hospitales. Cuenta con la unidad de investigación en Medicina Materno Fetal, donde se realiza el programa

de evaluación del primer trimestre, además tiene la infraestructura adecuada y el personal altamente capacitado para la realización del estudio.

## **CAPITULO 5**

### **DISEÑO METODOLOGICO**

#### **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Transversal

### **CRITERIOS DE SELECCION**

#### **Criterios de Inclusión**

Pacientes con embarazo único, con feto vivo de 45-84 mm de longitud cráneo-cauda por medición ultrasonográfica, acepten participar en el estudio.

#### **Criterios de eliminación**

- Pacientes embarazadas que tengan fetos con alteraciones cromosómicas
- Pacientes en quienes no sea posible realizar la medición del hueso nasal fetal

### **TIPO DE MUESTREO**

No probabilístico de casos consecutivos

### **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Para el estudio se tomarán 30 pacientes por cada milímetro de longitud cráneo-caudal de 45 a 84mm. Conforme a las recomendaciones metodológicas para la construcción de curvas por Royston y Wright en base a lo especificado por Chitty y Altman. Se determina que se necesita un mínimo de 30 pacientes por cada parámetro de medición para poder elaborar una curva de distribución normal. (28)

Se necesitan un total de 1170 pacientes.

## **POBLACION DE ESTUDIO**

### **Universo de estudio**

Pacientes con embarazos de fetos con LCR de 45 a 84mm

### **Población accesible**

Pacientes embarazadas que acudan al departamento de Medicina Materno-fetal del INPer con embarazo de fetos con LCR de 45 a 84 mm que ingresen al programa de primer trimestre.

## **DESCRIPCION Y OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES**

### **Longitud cráneo-rabadilla**

**Definición conceptual:** distancia entre la coronilla y el límite de piel en el polo caudal fetal

**Definición operacional:** medición ultrasonográfica de la distancia desde la coronilla hasta el límite de piel en el polo caudal como se describe en el anexo (1)

**Tipo de variable:** cuantitativa continua

**Medición:** milímetros (mm).

### **Longitud del hueso nasal fetal**

**Definición conceptual:** Distancia del eje longitudinal del hueso nasal

**Definición operacional:** Es la medición ultrasonográfica del eje longitudinal del hueso nasal realizada siguiendo la técnica del anexo (2)

**Tipo de variable:** cuantitativa continua

**Medición:** milímetros (mm).

## **DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO**

El estudio se llevó a cabo en la Unidad de Investigación del Departamento de Medicina Fetal del Instituto Nacional de Perinatología, con la finalidad de la elaboración de curvas que representen los valores de referencia de la longitud del hueso nasal en fetos con LCR de 45 a 84 mm.

El estudio se realizó en aquellas pacientes que acudieron al tamizaje de primer trimestre, que cumplieran con los criterios de inclusión y que firmaran su hoja de consentimiento informado (anexo 3), previa explicación del proyecto. Se procedió al llenado de la hoja de recolección de datos con los datos generales de la paciente antes de pasar a ultrasonido.

En base a la técnica descrita (anexo 1 y2) se procedió a la medición del LCR y de la longitud del hueso nasal. Se realizó un seguimiento de las pacientes para obtener los resultados perinatales. Los resultados obtenidos se recolectaron en una hoja específica para este fin (Anexo 4) y fueron recopilados en una fase de datos de Excel, a partir de los resultados obtenidos se realizaron los valores de referencia y tablas percentilares del hueso nasal según el análisis estadístico propuesto.

## **ANALISIS ESTADISTICO**

Se realizó la descripción demográfica de la población participante en la elaboración de los valores de referencia.

Se realizó el análisis de los datos en base al modelo de la “media y Desviaciones Estándar” propuestos por Sherer y Silverwood. Cuyo método consiste en obtener centiles de referencia que cambien respecto a las semanas de gestación. El cálculo de los Z-score fue útil como instrumento en la valoración, ya que compara el valor obtenido en las mediciones respecto a la curva, aportando un control de calidad. (29)

Se realizó primeramente el análisis de la curva para así poder elegir el mejor método de moldeamiento de la media, utilizando análisis de la curva por medio de métodos de regresión lineal, así mismo obtuvieron los valores de la constante (k), b1, b2 y b3, que se emplearon en el moldeamiento de la media.

El centil de la curva para cada semana de gestación se calculó de acuerdo a la siguiente fórmula: Centil s<sub>dg</sub> = media s<sub>dg</sub> + a x DS s<sub>dg</sub>

Donde  $a$  es el equivalente deseado normal “desviado”, y tomó un valor correspondiente a la proporción de la distribución estándar (con media en 0 y DS de 1) cayendo sobre la media o alejándose de esta. La media se modeló, mediante un análisis de regresión lineal, en base a la siguiente fórmula:  $Y = a + bx$

La distribución de normalidad de los datos fue constatada utilizando la prueba de Kolmogorov-Smirnov así como los métodos gráficos P-P y Q-Q.

Se realizó el cálculo de las percentilas 5, 10, 25, 50, 75, 90 y 95 de la distribución de los datos con ajuste de la media por medio de regresión lineal

## **ASPECTOS ETICOS**

Con riesgo mínimo

## CAPITULO 6

### RESULTADOS

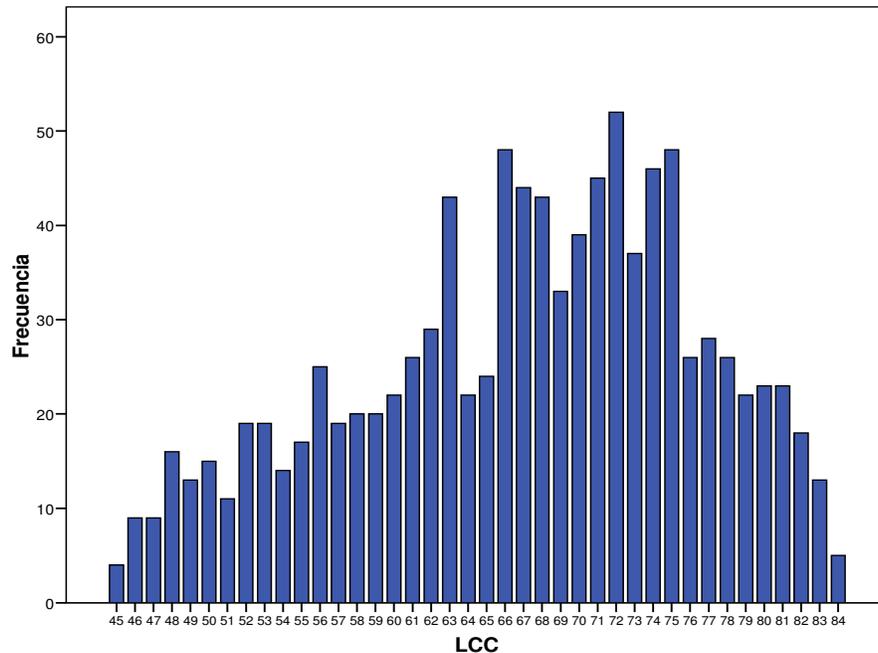
A partir del periodo de Octubre 2006 hasta Mayo de 2008, se evaluaron 1045 pacientes, de las cuales se excluyeron del análisis estadístico: 7 pacientes con trisomía 21, 23 pacientes en las que no se pudo realizar la medición del hueso nasal, para un total de 1015 pacientes incluidas en el estudio, con una raza 100% mestiza. La edad promedio de las pacientes fue de 30.3 años (13-45años), con una TN promedio de 1.73mm.

La tabla 1 y la gráfica 1 muestran la distribución de las mediciones en general por LCR:

**Tabla 1. Frecuencia de pacientes por LCR, para la elaboración de valores de referencia de la longitud del hueso nasal en fetos con LCR de 45 a 84 mm en población mexicana**

LCR	Pacientes
45	4
46	9
47	9
48	16
49	13
50	15
51	11
52	19
53	19
54	14
55	17
56	25
57	19
58	20
59	20
60	22
61	26
62	29
63	43
64	22
65	24
66	48
67	44
68	43
69	33
70	39
71	45
72	52
73	37
74	46
75	48
76	26
77	28
78	26
79	22
80	23
81	23
82	18
83	13
84	5
<b>Total</b>	<b>1015</b>

**Gráfica 1. Frecuencia de pacientes por LCR, para la elaboración de valores de referencia de la longitud del hueso nasal en fetos con LCR de 45 a 84 mm en población mexicana**

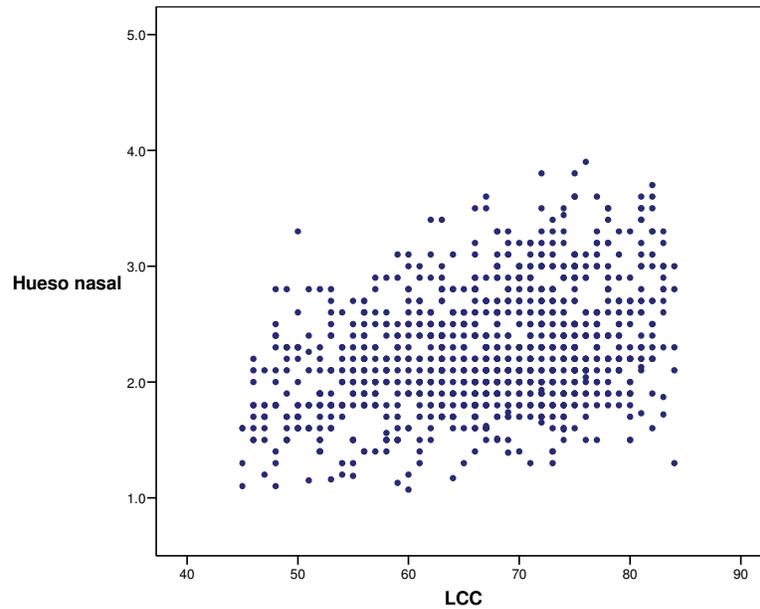


## CONSTRUCCIÓN DE LAS CURVAS

Con las mediciones obtenidas hasta el momento, se procedió al modelado de la media y la estimación del modelo de regresión que se utilizó para la construcción de las curvas.

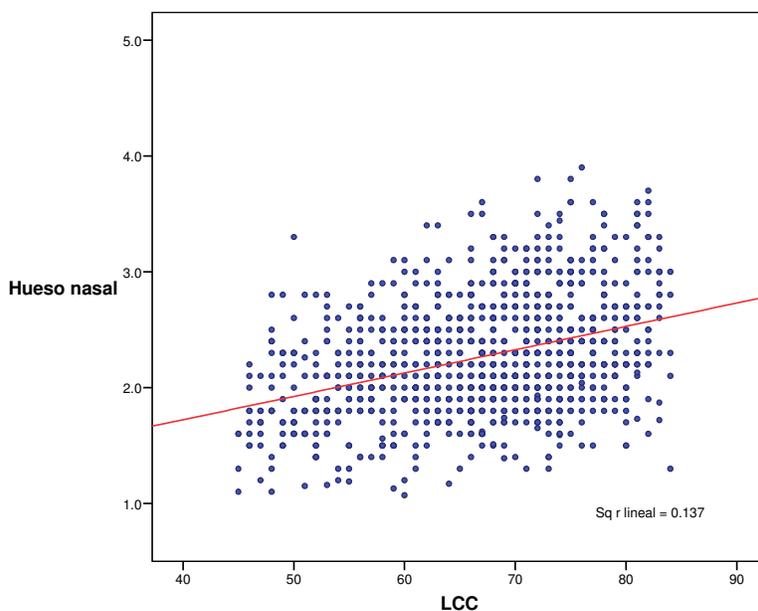
El primer paso es realizar un gráfico de dispersión para poder determinar visualmente el modelo que más se ajuste a los valores obtenidos, gráfica 2.

**Gráfica 2. Gráfica de dispersión, para la elaboración de valores de referencia de la longitud del hueso nasal en fetos con LCR de 45 a 84 mm en población mexicana**



De los datos crudos, se calculó un modelo de regresión lineal, logarítmica, cuadrática, cúbica y de poder para corroborar el moldeado de la curva. La gráfica 3 nos muestra de manera precisa el modelo decidido que en este caso se trató de una regresión lineal.

**Grafica 3. Gráfica de regresión lineal para la elaboración de valores de referencia de la longitud del hueso nasal en fetos con LCR de 45 a 84 mm en población mexicana**



En seguida se describe el ANOVA de la regresión que el caso de SPSS le llama Media cuadrática a la varianza, tabla 2. Debe destacarse por su importancia la significación estadística del test F que en este caso permite rechazar la hipótesis nula de pendiente, por lo que se puede afirmar que hay evidencia de que existe una asociación estadísticamente significativa entre las variables hueso nasal y LCR P menor de  $<0.05$ . Es importante la varianza residual, que permitirá calcular el error estándar de la pendiente.

**Tabla 2. ANOVA de la Regresión para la elaboración de valores de referencia de la longitud del hueso nasal en fetos con LCR de 45 a 84 mm en población mexicana**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	36.038	1	36.038	161.393	.000(a)
	Residual	226.197	1013	.223		
	Total	262.235	1014			

a Variables predictoras: (Constante), LCR

b Variable dependiente: Hueso nasal

En la tabla 3 se presentan los coeficientes, la constante (a) que también se le llama ordenada en el origen; este caso corresponde el valor del hueso nasal cuando LCR es igual a cero se encuentra en la columna B en la primera fila cuyo

valor es 0.915. Debajo de ella, también la columna B está la pendiente de la recta o coeficiente de regresión (b= 0.20), en la siguiente columna se presentan sus respectivos errores estándar.

**Tabla 3. Coeficiente de correlación y su error estándar, para la elaboración de valores de referencia de la longitud del hueso nasal en fetos con LCR de 45 a 84 mm en población mexicana**

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
	B	Error típ.	Beta	B	Error típ.
1 (Constante)	.915	.107		8.542	.000
LCR	.020	.002	.371	12.704	.000

a Variable dependiente: Hueso nasal

La ecuación para el modelo de regresión lineal del hueso nasal queda como sigue:

$$Y = a + bx$$

$$\text{Hueso nasal predicho} = 0.915 + (\text{LCR} * 0.020)$$

Una vez que se realizó el modelo y la estimación de la curva, se realizó el cálculo de los residuos y el modelado de la variabilidad, tabla 4, y se calculó Z-score, gráfica 4.

La estadística descriptiva básica que se presenta incluye los valores extremos (mínimo y máximo), la media y la desviación típica. La media de los residuales debería de ser 0, como lo es en este caso.

Los valores predichos se calculan para la observación tomando su valor de x y aplicándoles la ecuación de regresión. Los residuales son la diferencia para cada punto entre lo observado y lo predicho.

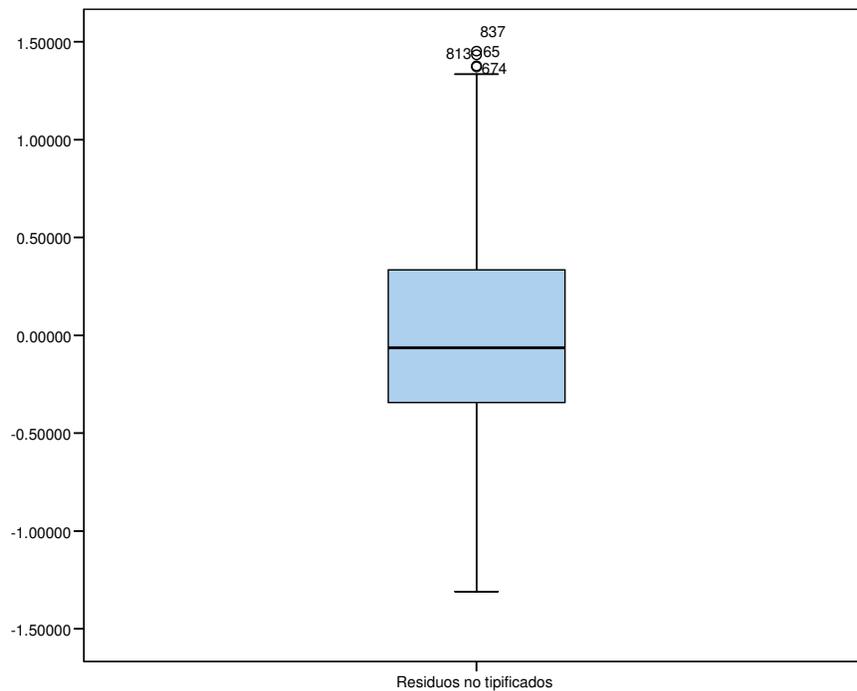
Tipificar los valores pronosticados o los residuales es restarles su media y dividirlos por su desviación estándar (como se hace en los valores z de la distribución normal)

**Tabla 4. Estadísticos sobre los residuos, para la elaboración de valores de referencia de la longitud del hueso nasal en fetos con LCR de 45 a 84 mm en población mexicana**

	Mínimo	Máximo	Media	Desviación típ.	N
Valor pronosticado	1.823	2.609	2.264	.1885	1015
Valor pronosticado tip.	-2.340	1.830	.000	1.000	1015
Error típico del valor pronosticado	.015	.038	.020	.005	1015

a Variable dependiente: Hueso nasal

**Gráfica 4. Calculo de Z-score para la elaboración de valores de referencia de la longitud del hueso nasal en fetos con LCR de 45 a 84 mm en población mexicana**



Se realizó como prueba de normalidad la prueba de Kolgomorv-Smirnov, tabla 5, la cual no hay evidencia en contra de que los residuales sigan una distribución normal.

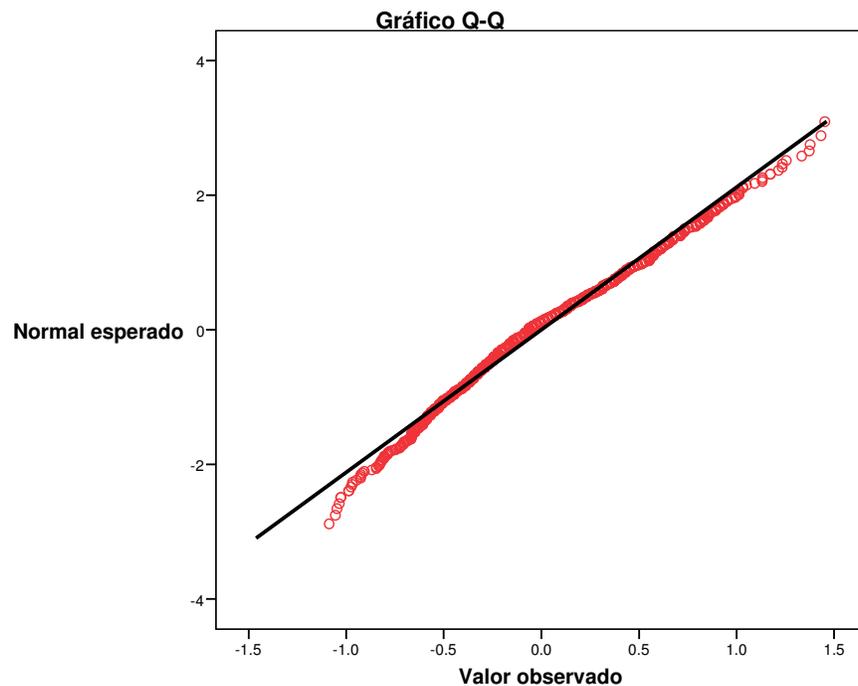
**Tabla 5. Prueba de Normalidad Kolmogorov-Smirnov para la elaboración de valores de referencia de la longitud del hueso nasal en fetos con LCR de 45 a 84 mm en población mexicana**

	Kolmogorov-Smirnov(a)			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Unstandardized Residual	.063	1019	.000	.990	1019	.000

**PRUEBAS DE NORMALIDAD**

El gráfico 5, Q-Q de normalidad, muestra que la mayor parte de los puntos están en la diagonal, con lo que puede razonablemente asumirse que la aproximación a la distribución normal de los residuales es aceptable.

**Grafica 5. Gráfica de normalidad Q-Q para la elaboración de valores de referencia de la longitud del hueso nasal en fetos con LCR de 45 a 84 mm en población mexicana**



Por último, se presentan las tablas percentilares 5,10,25,50,75,90,95, de la longitud del hueso nasal para los milímetros de LCR, tabla 6.

**Tabla 6. Percentiles de la longitud del hueso nasal por mm de LCC, para la elaboración de valores de referencia de la longitud del hueso nasal en fetos con LCR de 45 a 84 mm en población mexicana**

LCR	Percentiles						
	5	10	25	50	75	90	95
45	1.8240107	1.8240107	1.8240107	1.8249749	1.8269033	.	.
46	1.8406169	1.8406169	1.8415078	1.8429928	1.8444777	.	.
47	1.8615998	1.8615998	1.8632422	1.8637897	1.8646109	.	.
48	1.8784420	1.8794989	1.8804551	1.8829716	1.8834748	1.8862932	.
49	1.8990779	1.9000007	1.9013850	1.9032306	1.9048456	1.9050763	.
50	1.9175674	1.9193392	1.9217859	1.9238952	1.9243171	1.9247389	.
51	1.9402398	1.9405474	1.9423166	1.9440858	1.9448550	1.9462395	.
52	1.9607686	1.9625168	1.9639154	1.9642650	1.9653140	1.9656636	.
53	1.9812646	1.9815816	1.9825325	1.9841174	1.9844344	1.9850684	.
54	2.0023025	2.0027324	2.0033772	2.0043087	2.0046670	2.0061717	.
55	2.0224224	2.0228361	2.0235858	2.0242321	2.0255246	2.0260986	.
56	2.0428027	2.0429423	2.0433845	2.0439663	2.0446644	2.0452695	2.0458280
57	2.0627397	2.0629489	2.0639948	2.0646224	2.0648316	2.0650408	.
58	2.0831424	2.0836968	2.0841478	2.0846176	2.0855666	2.0857452	2.0859237
59	2.1031410	2.1035295	2.1043489	2.1048980	2.1057850	2.1058272	2.1064211
60	2.1235029	2.1237236	2.1242032	2.1247740	2.1253069	2.1261898	2.1265407
61	2.1439937	2.1442761	2.1445999	2.1452544	2.1454611	2.1460536	2.1462396
62	2.1639198	2.1643594	2.1648619	2.1649875	2.1655527	2.1658667	2.1660552
63	2.1845220	2.1847303	2.1850774	2.1853087	2.1856558	2.1860029	2.1860029
64	2.2046826	2.2049581	2.2051741	2.2057683	2.2060654	2.2062221	2.2066494
65	2.2252211	2.2253751	2.2254777	2.2257856	2.2260679	2.2262988	2.2266324
66	2.2450136	2.2452673	2.2455658	2.2461629	2.2463619	2.2464614	2.2465609
67	2.2650080	2.2656491	2.2659697	2.2662409	2.2664382	2.2667341	2.2667341
68	2.2852621	2.2855222	2.2859223	2.2863223	2.2865224	2.2867824	2.2869745
69	2.3054376	2.3055724	2.3059870	2.3066090	2.3067645	2.3070237	2.3072652
70	2.3258161	2.3258161	2.3259257	2.3265831	2.3269118	2.3271310	2.3272405
71	2.3457083	2.3458967	2.3462381	2.3467680	2.3470623	2.3473567	2.3474391
72	2.3655862	2.3659323	2.3663488	2.3667654	2.3674094	2.3675985	2.3677267
73	2.3857308	2.3859984	2.3865196	2.3871535	2.3876465	2.3881959	2.3884354
74	2.4056569	2.4061726	2.4068505	2.4074348	2.4080191	2.4083386	2.4084578
75	2.4253196	2.4261848	2.4265309	2.4273962	2.4279153	2.4282614	2.4284344
76	2.4452502	2.4463862	2.4472142	2.4479844	2.4483117	2.4488123	2.4491974
77	2.4655293	2.4660758	2.4667402	2.4677046	2.4682404	2.4689048	2.4694513
78	2.4854131	2.4855799	2.4867837	2.4880351	2.4885714	2.4892269	2.4893818
79	2.5059677	2.5065765	2.5074764	2.5084028	2.5090645	2.5094351	2.5098189
80	2.5261145	2.5272877	2.5279329	2.5291060	2.5299859	2.5309244	2.5311591
81	2.5449580	2.5452174	2.5461899	2.5478108	2.5491076	2.5497170	2.5507155
82	2.5644179	2.5647395	2.5658473	2.5683489	2.5697783	2.5709576	.
83	2.5858259	2.5859831	2.5870045	2.5877901	2.5891651	2.5917971	.
84	2.6070948	2.6070948	2.6075254	2.6101091	2.6126929	.	.

## DISCUSIÓN

De acuerdo a las recomendaciones de la OMS de que cada población debe contar con sus propios valores de referencia y con los datos a partir de los cuales se obtengan las gráficas y tablas de estos valores, surgió la necesidad de desarrollar valores de referencia de la longitud del hueso nasal en el primer trimestre del embarazo, por lo que en el Instituto Nacional de Perinatología se realizaron las tablas de valores de referencia del hueso nasal mediante la recolección de datos obtenidos de ultrasonidos en la Unidad de Investigación de Medicina Materno Fetal en el periodo de Octubre 2006 a Octubre de 2008. Este estudio representa los primeros valores de referencia del hueso nasal en el primer trimestre realizados en México.

Las evaluaciones ultrasonográficas fueron realizadas por médicos maternos fetales, certificados por la Fetal Medicine Foundation, bajo las normas internacionales, en un equipo de ultrasonido de alta resolución marca General Electric Voluson 730 Expert; General Electric Medical System Europe -78, por vía abdominal.

Durante el periodo de estudio se revisaron un total de 1045 pacientes, de las cuales 1015 cumplieron con los criterios de selección, en 23 pacientes no se pudo evaluar el hueso nasal principalmente por problemas con la ventana acústica sobretodo en pacientes obesas. Con un objetivo inicial de alcanzar 30 mediciones por LCR, en otras series el número de pacientes utilizados van de 982 (Moon., et al 2006), 1027 (Orlandi., 2003), 2169 (Chen et al.,2006), hasta 3537 (Sonek., 2003). Encontramos un problema común en esta clase de estudios: la poca cantidad de pacientes en los valores extremos en la longitud de LCR, por lo que este tipo de comportamiento es el esperado según lo reportado en la literatura, se recomienda completar el número establecido para cada mm de LCR. Esto es debido probablemente a la edad gestacional con la que ingresan las pacientes al Instituto y por consecuencia la edad gestacional de las pacientes al momento de la evaluación de primer trimestre. Para mantener las propiedades transversales del estudio, a cada feto se le realizó solo una medición.

El moldeamiento de la media de nuestro estudio fue realizado en un modelo de regresión lineal, cuadrático, cúbico y de poder. Nuestros hallazgos muestran que la longitud del hueso nasal se incrementa linealmente en relación al LCR, dicho crecimiento ha sido reportado en los trabajos de valores de referencia publicados (Collado et al.,2005; I; Sonek *et al.*, 2003; Chen et al.,2006; Moon et al.,2006; Orlandi et al.,2003) e incluso confirmado por estudios radiográficos e histológicos en fetos normales (Tuxen.,2003)

Una vez que se realizó el modelo y la estimación de la curva, se hizo el cálculo de los residuos y el modelado de la variabilidad y se calculó Z-score, así como también se realizaron como prueba de normalidad la prueba de Kolgomorv-Smirnov, la cual nos indica una distribución normal. Se pudo constatar la normalidad con una grafica Q-Q, en la que se observa una separación visual pequeña de los valores respecto a la media, lo

cual pudiera deberse a que no se han obtenido el número mínimo de pacientes necesarios por mm de LCR.

Una vez realizado el análisis, se realizaron tablas percentilares 5,10,25,50,75,90 y 95 para cada LCR, con su respectivas desviaciones estándar, bajo la premisa de que cada medición del hueso nasal para la edad gestacional tuviera una distribución Gaussiana (normal) con una media y DS que varían discretamente con LCR, siendo calculados mediante la fórmula Centil LCR= media LCR +k \* DS para LCR.

## CAPITULO 7

### CONCLUSIONES

Los resultados que se obtuvieron demuestran que es posible visualizar y medir ultrasonográficamente el hueso nasal de los 45 a 84mm de LCR. En este estudio se encontró que estas mediciones necesariamente deberán encontrarse bajo los lineamientos de la técnica descrita en la literatura internacional.

Se construyeron los valores de referencia para la longitud del hueso nasal en población normal del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, apegados a lo descrito en la literatura para la elaboración de valores de referencia.

Los resultados obtenidos en nuestra población presentaron una distribución normal y a diferencia de los estudios reportados, nuestra población es uniforme en cuanto a la etnicidad, ya que solamente fue realizada en población mestiza. (Collado et al.,2005; I; Sonek *et al.*, 2003; Chen et al.,2006; Moon et al.,2006; Orlandi et al.,2003)

Se obtuvieron tablas percentilares, en las que se aprecia que la longitud del hueso nasal se incrementa con la longitud de la LCR, las cuales servirán para su futura aplicación en la práctica diaria del Instituto.

Nuestros resultados ultrasonográficos resultan difíciles de comparar con otras series publicadas, debido a que los datos publicados (Collado et al.,2005; I; Sonek *et al.*, 2003; Chen et al.,2006; Moon et al.,2006; Orlandi et al.,2003) fueron llevados a cabo por semanas de gestación y en nuestro estudio obtuvimos los valores por cada mm de LCR. Los autores argumentan que la diferencia de la longitud del hueso nasal por mm de LCR es mínima por lo que las han realizado por semana, por lo que antes de tomar una postura final en este aspecto, tendríamos que valorar su desempeño como prueba diagnóstica.

El principal rol de la evaluación del hueso nasal en la actualidad es el reducir la frecuencia de falsos positivos en el tamizaje de primer trimestre, utilizando únicamente como parámetros su presencia o ausencia. El rol de la longitud del hueso nasal no se ha establecido, por lo que estos resultados servirán como pauta para evaluar su eficacia y probablemente incorporación a la práctica clínica de acuerdo a su desempeño como prueba diagnóstica.

## CAPITULO 8

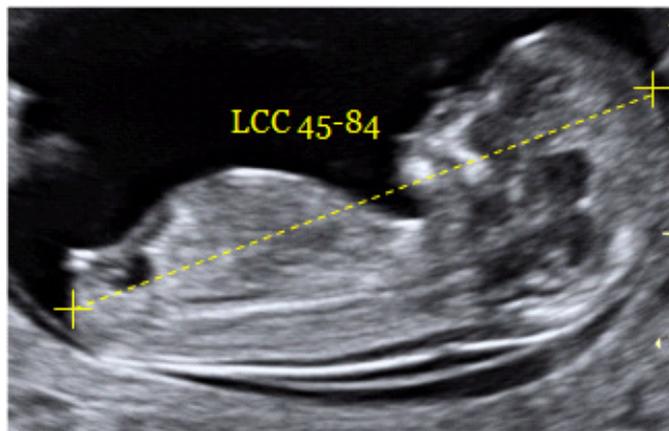
### ANEXO 1

#### TECNICA DE MEDICION DE LA LONGITUD CRANEO CAUDA

La valoración del primer trimestre la gestación debe ser entre las 11–13+6 semanas con una longitud cráneo-rabadilla de 45–84 mm.

Debe obtenerse un corte sagital medio del feto y la LCC debe ser medida con el feto en posición neutra.

La medición resulta de la distancia obtenida mediante la colocación de los calipers fuera-fuera desde la coronilla hasta el límite de la piel en el polo caudal, excluyendo los miembros inferiores, evaluada en mm



## ANEXO 2

### TECNICA DE MEDICION DEL HUESO NASAL

La gestación debe ser de 11–13+6 semanas y la longitud cráneo-rabadilla debe ser de 45–84 mm.

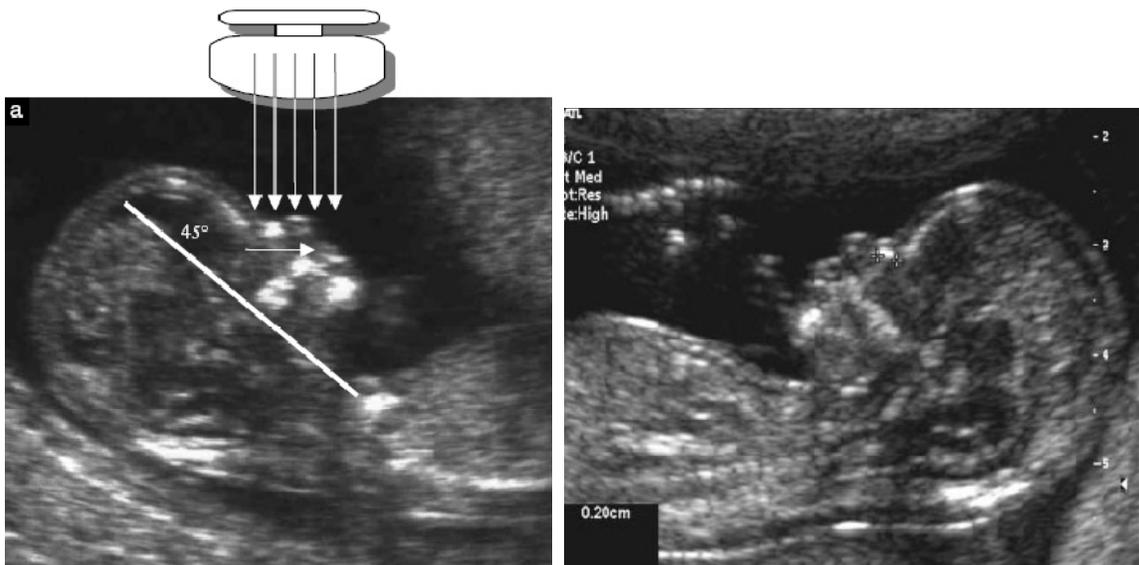
La imagen debe aumentarse de tal modo que sólo se incluyan en la pantalla la cabeza y la parte superior del tórax.

Se debe obtener un plano sagital medio del perfil fetal.

El ángulo entre el transductor del ultrasonido y una línea imaginaria que pasa a través del perfil fetal debe de ser aproximadamente 45°.

En la imagen de la nariz deben aparecer tres líneas distintas. La línea superior representa la piel y la inferior, que es más gruesa y más ecogénica que la piel, representa el hueso nasal. Una tercera línea, casi en continuidad con la piel pero en un nivel más alto, representa la punta de la nariz.

La medición del hueso nasal resulta con la colocación de los calipers fuera-fuera del hueso.



### **ANEXO 3**

#### **CONSENTIMIENTO INFORMADO**

##### **Evaluación del hueso nasal en fetos CON LCR ENTRE 45 Y 84mm en población mexicana**

Las enfermedades de los cromosomas, como el Síndrome de Down, pueden ser detectadas desde las primeras semanas del embarazo. Para la detección temprana de un aumento en el riesgo de tener un bebé con alteraciones cromosómicas como síndrome de Down hay varios métodos, entre los cuales se encuentra el ultrasonido y la determinación de ciertas sustancias en la sangre de la mamá.

Existen características en el hueso nasal de su bebe que pueden evaluarse con el ultrasonido y que pueden ser de validez para confirmar la probabilidad de que tenga una enfermedad en los cromosomas.

La estamos invitando a participar en un estudio durante el ultrasonido de primer trimestre del embarazo, durante el cual se evaluara la longitud del hueso nasal de su bebé.

No existen riesgos adicionales al formar parte de este estudio. No se conocen efectos dañinos asociados con las técnicas utilizados en el estudio. Todas las evaluaciones son realizadas por personal calificado con los equipos de la más alta calidad y seguridad.

Toda la información será confidencial, y usada únicamente con fines de investigación. Esta investigación está aprobada por el Comité de Ética del INPer, quien verificó que la seguridad y los derechos humanos sean respetados.

El formar parte de este estudio es completamente voluntario, si elige no formar parte usted recibirá el manejo clínico habitual. Y si usted decide formar parte del estudio y en algún momento retirarse, no afectara su atención.

Yo \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**He leído y preguntado las ventajas y desventajas de formar parte de este estudio.**

**Entiendo que el formar parte de este estudio es voluntario, y que puede retirarme en cualquier tiempo, sin que esto afecte mi atención médica.**

Ciudad \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

FIRMA \_\_\_\_\_ MEDICO \_\_\_\_\_

FIRMA TESTIGO \_\_\_\_\_ FIRMA TESTIGO \_\_\_\_\_

## ANEXO 4

### EVALUACIÓN DEL HUESO NASAL EN FETOS CON LCR ENTRE 45 Y 84MM EN POBLACIÓN MEXICANA

#### HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

FECHA \_\_\_\_\_

NOMBRE \_\_\_\_\_ REGISTRO \_\_\_\_\_

EDAD \_\_\_\_\_ G \_\_\_\_\_ P \_\_\_\_\_ C \_\_\_\_\_ A \_\_\_\_\_ E \_\_\_\_\_ M \_\_\_\_\_ FUM \_\_\_\_\_

PESO: \_\_\_\_\_ TALLA \_\_\_\_\_ IMC \_\_\_\_\_ RAZA \_\_\_\_\_

DX DE ENVIO \_\_\_\_\_

GRUPO Y Rh \_\_\_\_\_

EMBARAZO MULTIPLE SI( ) NO ( )

EMBARAZO MOLAR SI( ) NO ( )

ANEUPLOIDIA: SI( ) NO ( )

EDAD GESTACIONAL POR FUM \_\_\_\_\_ EG POR LCR \_\_\_\_\_

TRASLUCENCIA NUCAL \_\_\_\_\_mm

HUESO NASAL PRESENTE SI( ) NO ( ) LONGITUD DEL HUESO NASAL \_\_\_\_\_mm

LONGITUD DEL MAXILAR \_\_\_\_\_mm

DR QUE REALIZO EL ESTUDIO \_\_\_\_\_

RESOLUCION DEL EMBARAZO:

Fecha: \_\_\_\_\_

Vía de resolución: \_\_\_\_\_

Edad gestacional por FUM: \_\_\_\_\_(SDG) Sexo: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_(g)

Talla: \_\_\_\_\_(cm) Capurro \_\_\_\_\_(SDG)

Apgar al minuto \_\_\_\_\_ Apgar a los 5 minutos \_\_\_\_\_

Aneuploidía \_\_\_\_\_

## CAPITULO 9

### BIBLIOGRAFIA

1. Holmegren C., Lacoursiere D. *The Use of Prenatal Ultrasound for the Detection of Fetal Aneuploidy*. Clinical Obstet Gynecol 2008; 51(1): 48-61.
2. Nicolaides, K. H. *Screening for chromosomal defects*. Ultrasound Obstet Gynecol 2003; 21 (4): 313–21.
3. Devereux N., Saller, et.al. *Current Methods of Prenatal screening for Down Syndrome and other fetal abnormalities*. Clinical Obstetrics and Gynecology 2008;51(1): 24-36.
4. Drugan A et al. *Differential effect of Advanced Maternal Age on Prenatal Diagnosis of Trisomies 13, 18 and 21*. Fetal Diagnosis and therapy 1999; 14(4): 181-4.
5. Weisz B, Rodeck C. *An update on antenatal screening for Down's syndrome and specific implications for assisted reproduction*. Hum Reprod Update 2006; 12 (5): 513-8.
6. Wapner R. *Nuchal fold and nasal bone: how should we use them in Down syndrome screening?*. Am J Obstet Gynecol 2008; 198(2): 213-4.
7. Sonek J D, Nicolaides K H. *Prenatal ultrasonographic diagnosis of nasal bone abnormalities in three fetuses with Down syndrome*. Am J Obstet Gynecol 2002; 186(1): 139-41.
8. Tuxen A, Keeling J, Reintoft I, Fischer H, Nolting D, Kjaer I. *A histological and radiological investigation of the nasal bone in fetuses with Down syndrome*. Ultrasound Obstet Gynecol 2003; 22 (1): 22-6.
9. Farkas L G, Katic M J, Forrest C R, Litsas L. *Surface Anatomy of the Face in Down's Syndrome: Linear and Angular Measurements in the Craniofacial Regions*. J Craniofac Surg 2001; 12(4): 373–9.
10. Cicero S, Curcio P, Papageorghiou A, Sonek J, Nicolaides K. *Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11–14 weeks of gestation: an observational study*. Lancet 2001; 358(9294): 1665-7.

11. Minderer S, Gloning K, Henrich W, Sto H. *The nasal bone in fetuses with trisomy 21: sonographic versus pathomorphological findings*. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22(1): 16-21.
12. Sonek J D, Cicero S, Neiger R, Nicolaides K H. *Nasal bone assessment in prenatal screening for trisomy 21*. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195(5): 1219-30.
13. Von Kaisenberg CS, Krenn V, Ludwig M, Nicolaides KH, Brand-Saberi B. *Morphological classification of nuchal skin in fetuses with trisomy 21, 18 and 13 at 12–18 weeks and in a trisomy 16 mouse*. *Anat Embryol* 1998; 197(2) 105–24.
14. Cicero S, Dezerega V, Andrade E, Scheier M, Nicolaides K H. *Learning curve for sonographic examination of the fetal nasal bone at 11–14 weeks*. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22(2): 135-7.
15. Cicero S, Longo D, Rembouskos G, Sacchini C, Nicolaides K H. *Absent nasal bone at 11–14 weeks of gestation and chromosomal defects*. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22(1) 22-31.
16. Nicolaides K H, Falcón O. *La ecografía de las 11–13+6 semanas*. *Fetal Medicine Foundation* 2004: 47-74.
17. *Screening for Fetal Chromosomal Abnormalities*. ACOG Practice Bulletin No. 27. *Obstet Gynecol* 2007;109(1) 109:217.
18. Cicero S, Bindra R, Rembouskos G, Spencer K, Nicolaides KH. *Integrated ultrasound and biochemical screening for trisomy 21 at 11 to 14 weeks*. *Prenat Diagn* 2003; 23(4): 306-10.
19. Collado F, Bombard A, Li V, Julliard K, Aptekar L, Weine Z. *Ethnic variation of fetal nasal bone length between 11–14 weeks' gestation*. *Prenat Diagn* 2005; 25(8): 690-92.
20. *Physical status: the use and interpretation of anthropometry (WHO technical report series No. 854)*. WHO. 1995, Geneva, Switzerland .
21. Sonek J D, McKenna D, Webb D, Croom C, Nicolaides K. *Nasal bone length throughout gestation: normal ranges based on 3537 fetal ultrasound measurements*. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22(2): 152-5.
22. Orlandi F, Bilardi C M, Campogrande H, Krantz D, Hallahan T. *Measurement of nasal bone length at 11–14 weeks of pregnancy and its potential role in Down syndrome risk assessment*. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22(1): 26-39.

23. Chen M, Peng Lee Ch, Tang R, Chan B, Quan Ou Ch, Hoi Yin Tang M. *First-trimester examination of fetal nasal bone in the Chinese population*. Prenat Diagn 2006; 26(8): 703-06.
24. Min Hoan Yeon Cho J, Mi Lee Y, Ho Lee Y, Hyug Yang J, Young Kim M. *Nasal bone length at 11–14 weeks of pregnancy in the Korean population*. Prenat Diagn 2006; 26(6): 524–27.
25. Cossi P S, Murta C G V, Bussamra L C S, Bruns R F, Cordioli E, Santana R M, Moron A F. *Reference range of fetal nasal bone length at 11–14 weeks of gestation*. Ultrasound Obstet Gynecol 2006; 28(4). 512-4.
26. Larrea V, Merino D, Sepulveda E, Barrera C, Matamala P, Pedraza D, Parra M. *Ultrasound reference ranges for fetal nasal bone in a Chilean population*. Ultrasound Obstet Gynecol 2003;22(1): 80.
27. *Prevalencia de Síndrome Down en el Instituto Nacional de Perinatología*. Estadística, Departamento de Analisis y. Mexico, DF : s.n., 2006-2007.
28. Chitty L, Altman D. *Charts of Fetal size: 2. Head measurements*. Br M J Obstet Gynecol 1994; 101(1):35-43.
29. Silverwood R, Cole T. *Statistical methods for constructing gestational age-related reference intervals and centile charts for fetal size*. Ultrasound Obstet Gynecol 2007; 29(1) pp. 6-13.
30. Cicero S, Rembouskos G, Vandecruys H, Hogg M, Nicolaidis K H. *Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with absent nasal bone at the 11–14-week scan*. Ultrasound Obstet Gynecol 2004; 23(3): 218-23.
31. *First Trimester Examination of the Fetal Nasal Bone*. Foundation, Fetal Medicine 2004.
32. Guzmán M. *Clinicas de Perinatología y reproducción humana*. México DF: Masson Doyma México;2009.61-73